

REF			SYSTEM
09015612190	09015612500	100	cobas e 402 cobas e 801

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
IL6	10085

Uso previsto

Test inmunológico *in vitro* para la determinación cuantitativa de los fragmentos de la interleucina-6 (IL-6) en suero y plasma. Este test constituye una ayuda como indicador precoz de inflamaciones agudas en el manejo de pacientes de cuidados intensivos.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está previsto para el uso en inmunoanalizadores **cobas e**.

Características

La interleucina-6 (IL-6) es una citocina pleiotrópica que cumple una amplia gama de funciones fisiológicas. Inicialmente descrita como interferón beta-2, factor de crecimiento de plasmocitoma o factor estimulante de hepatocitos, fue llamada más tarde factor estimulante 2 de las células B humanas (BSF2). En 1988 se propuso la denominación IL-6, ya que estudios más detallados habían demostrado que la actividad de la proteína no sólo era ejercida sobre las células B sino que también se extendía a las células T, a las células precursoras hematopoyéticas, a los hepatocitos y a las células cerebrales.¹ La IL-6 es generada por un único gen que codifica un producto de 212 aminoácidos, el cual se desdobra en el término N para producir un péptido de 184 aminoácidos con un peso molecular entre 22 y 27 kDa.² En 1989 se comprobó que era posible detectar complejos inmunorreactivos de un peso molecular entre 60 y 70 kDa en los fluidos corporales de pacientes con infecciones bacterianas agudas.³

De hecho, el desarrollo de reacciones inflamatorias asociadas a lesiones, traumas, estrés, infecciones, muerte cerebral, neoplasias y otras dolencias desencadena rápidamente la producción de IL-6.²

Las concentraciones de IL-6 en pacientes traumatizados permiten predecir complicaciones tardías debidas a un estrés quirúrgico adicional, o bien indicar lesiones o complicaciones inadvertidas.^{4,5}

Las determinaciones secuenciales de IL-6 en el suero o plasma de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) han demostrado ser útiles para evaluar la severidad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), la sepsis o el choque séptico y para predecir su desenlace.^{6,7,8} Además, la IL-6 constituye un marcador precoz en la detección de la sepsis neonatal.^{9,10,11,12} La IL-6 cumple también un papel en inflamaciones crónicas tales como la artritis reumatoide (AR).^{13,14}

Principio del test

Principio sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 18 µL de muestra se incuban con un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-IL-6.
- 2.ª incubación: Tras añadir un anticuerpo monoclonal anti-IL-6 marcado con quelato de rutenio^{a)} y micropartículas recubiertas de estreptavidina, los anticuerpos y el antígeno de la muestra forman un complejo sándwich.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster suministrada a través de **cobas link**.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Rbpy)₃²⁺

Reactivos - Soluciones de trabajo

El **cobas e** pack está etiquetado como IL6.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 5.8 mL: Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL, conservante.
- R1 Anticuerpo anti-IL-6~biotina, 1 frasco, 9.9 mL: Anticuerpo biotinilado monoclonal anti-IL-6 (ratón) 0.9 µg/mL; tampón fosfato 95 mmol/L, pH 7.3; conservante.
- R2 Anticuerpo anti-IL-6~Ru(bpy)₃²⁺, 1 frasco, 7.6 mL: Anticuerpo monoclonal anti-IL-6 (ratón) marcado con quelato de rutenio 1.5 µg/mL; tampón fosfato 95 mmol/L, pH 7.3; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplice todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:



Atención

- H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
- H412 Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

Prevención:

- P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

- P273 Evitar su liberación al medio ambiente.

- P280 Llevar guantes de protección.

Respuesta:

- P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.

- P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

Eliminación:

- P501 Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos aprobada.

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Los reactivos incluidos en el kit están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas** link.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Conservar el **cobas e** pack en posición vertical para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
en los analizadores	16 semanas

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio o con EDTA di o tripotásico.

Pueden emplearse tubos para plasma que contengan gel de separación.

Criterio: pendiente 0.9-1.1 + intersección dentro de $\leq \pm 3$ pg/mL + coeficiente de correlación ≥ 0.95 .

Estabilidad: 6 horas a 20-25 °C; 2 días a 2-8 °C; 24 meses a -20 °C (± 5 °C). Congelar sólo una vez.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras y calibradores.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y los calibradores que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 05109469190, IL-6 CalSet para 4 x 2.0 mL
- [REF] 05341787190, PreciControl Multimarker para 6 x 2.0 mL
- [REF] 07299010190, Diluent MultiAssay, 45.2 mL de diluyente para muestras

• Equipo usual de laboratorio

• Analizador **cobas e**

Materiales adicionales para los analizadores **cobas e** 402 y **cobas e** 801:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L de solución del sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
- [REF] 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos

- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metodología referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

Colocar el **cobas e** pack refrigerado (a 2-8 °C) en el gestor de reactivos (reagent manager). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar el **cobas e** pack.

Calibración

Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente al primer estándar internacional 89/548 del Instituto Nacional de Estándares Biológicos (NIBSC).

La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

Intervalo de calibraciones: efectuar la calibración una vez por lote con reactivos frescos de un **cobas e** pack registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 12 semanas si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 28 días (si se emplea el mismo **cobas e** pack en el analizador)
- en caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Multimarker.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada **cobas e** pack y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra en pg/mL.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración analizada
Bilirrubina	≤ 684 μ mol/L o ≤ 40 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.621 mmol/L o ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Biotina	≤ 4912 nmol/L o ≤ 1200 ng/mL
Factores reumatoideos	≤ 1200 UI/mL

Elecsys IL-6

Criterio: para las concentraciones de entre 1.5 y 25 pg/mL se obtuvo una desviación de ≤ 4 pg/mL. Para las concentraciones > 25 pg/mL se obtuvo una desviación de ≤ 15 %.

No se ha registrado el efecto prozona (high-dose hook) a una concentración de IL-6 de hasta 200000 pg/mL.

Compuestos farmacéuticos

Se analizaron *in vitro* 16 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Adicionalmente se analizaron los siguientes fármacos especiales sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Fármacos especiales

Fármaco	Concentración analizada mg/mL
Imipenem	1.18
Cefotaxima	0.9
Vancomicina	3.5
Dopamina	0.13
Noradrenalina	0.002
Dobutamina	0.0112
Furosemida	0.02
Fentanilo	0.01

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Límites e intervalos

Intervalo de medición

1.5-5000 pg/mL (definido por el límite de detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al límite de detección se indican como < 1.5 pg/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 5000 pg/mL o, en las muestras diluidas al 1:10, hasta 50000 pg/mL.

Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 1.0 pg/mL

Límite de Detección = 1.5 pg/mL

Límite de Cuantificación = 3.5 pg/mL

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de $n \geq 60$ mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un coeficiente de variación para la precisión intermedia de ≤ 20 %.

Dilución

Las muestras con concentraciones de IL-6 superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent MultiAssay. Se recomienda una dilución a 1:10 (automáticamente por los analizadores o bien de forma manual). La concentración de la muestra diluida debe ser ≥ 450 pg/mL.

Multiplicar los resultados obtenidos tras dilución manual por el factor de dilución.

El software de los analizadores tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de las muestras.

Valores teóricos

En un estudio externo efectuado utilizando el test Elecsys IL-6 en las muestras de 817 personas aparentemente sanas se determinó un intervalo de referencia de 7 pg/mL (percentil 95).

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Funcionamiento clínico

Las determinaciones fueron realizadas en las muestras de 281 pacientes de UCI con infecciones diagnosticadas o en observación. Los pacientes fueron clasificados en categorías según los criterios consensuales del Colegio Estadounidense de Médicos Torácicos/Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (ACCP/SCCM): SIRS, sepsis, sepsis severa y choque séptico.¹⁵ Los valores de IL-6 en pacientes con SRIS ($n = 94$), sepsis ($n = 65$), sepsis severa ($n = 60$) o choque séptico ($n = 62$) fueron los siguientes (3 centros europeos):

	IL-6 (pg/mL)					
	Mediana	Media	Mínimo	Máximo	N = 281	N
SRIS	62.1	150	≤ 1.5	2062	94	159
Sepsis	131	294	6.47	3122	65	
Sepsis severa	346	1827	15.2	39121	60	122
Choque séptico	659	8835	8.55	171257	62	

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, muestras y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días ($n = 84$). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizadores cobas e 402 y cobas e 801					
		Repetibilidad		Precisión intermedia	
Muestra	Media pg/mL	DE pg/mL	CV %	DE pg/mL	CV %
Suero humano 1	3.47	0.141	4.1	0.180	5.2
Suero humano 2	6.10	0.179	2.9	0.209	3.4
Suero humano 3	21.8	0.321	1.5	0.360	1.6
Suero humano 4	2592	14.5	0.6	30.8	1.2
Suero humano 5	4691	45.0	1.0	62.8	1.3
PC ^{b)} Multimarker 1	37.2	0.378	1.0	0.650	1.7
PC Multimarker 2	241	2.33	1.0	3.66	1.5

b) PC = PreciControl

Comparación de métodos

a) Una comparación entre el test Elecsys IL-6, [REF] 09015612190 (analizador cobas e 801; y) y el test Elecsys IL-6, [REF] 07027532190 (analizador cobas e 801; x) generó las siguientes correlaciones (en pg/mL):

Número de muestras medidas: 122

Passing/Bablok¹⁶ Regresión lineal
 $y = 1.00x + 0.457$ $y = 1.00x + 4.40$
 $r = 0.992$ $r = 1.00$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 1.62 y 4955 pg/mL.

Elecsys IL-6

b) Una comparación entre el test Elecsys IL-6, [REF] 09015612190 (analizador cobas e 402; y) y el test Elecsys IL-6, [REF] 09015612190 (analizador cobas e 801; x) generó las siguientes correlaciones (en pg/mL):

Número de muestras medidas: 131

Passing/Bablok ¹⁶	Regresión lineal
$y = 1.02x - 0.104$	$y = 1.02x - 0.367$
$r = 0.987$	$r = 1.00$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 1.74 y 4853 pg/mL.

Especificidad analítica

El test Elecsys IL-6 no presenta reacciones cruzadas significativas con las siguientes sustancias, analizadas con concentraciones de IL-6 de aproximadamente 3 pg/mL y 4000 pg/mL (concentración máxima analizada):

Sustancias	Concentraciones no interferentes (ng/mL)
Interleucina-1 α	50
Interleucina-1 β	50
Interleucina-2	50
Interleucina-3	50
Interleucina-4	50
Interleucina-8	50
Interferón- γ	50
TNF- α	50

Referencias bibliográficas

- Kishimoto, T. IL-6: From its discovery to clinical applications. Int Immunol 2010;22(5):347-352.
- Song M, Kellum JA. Interleukin-6. Crit Care Med 2005;33(Suppl12):463-465.
- Helfgott DC, Tatter SB, Santhanam U, et al. Multiple Forms of IFN- β /IL-6 in Serum and Body Fluids During Acute Bacterial Infection. J Immunol 1989;142:948-953.
- Giannoudis PV, Harwood PJ, Loughenbury P, et al. Correlation between IL-6 levels and the systemic inflammatory response score: Can an IL-6 cutoff predict a SIRS state? J Trauma 2008;65:646-652.
- Tschoeke SK, Hellmuth M, Hostmann A, et al. The early second hit in trauma management augments the proinflammatory immune response to multiple injuries. J Trauma 2007;62:1396-1404.
- Jekarl DW, Lee SY, Lee J, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. Diagn Microbiol Infect Dis 2013;75(4):342-347.
- Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. Cytokine 2005;29:169-175.
- Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, et al. Interleukin-6 in Surgery, Trauma, and Critical Care Part II: Clinical Implications. J Intensive Care Med 2011;26(2):73-87.
- Ng PC, Cheng SH, Chui KM, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. Arch Dis Child 1997;77:221-227.
- Küster H, Weiss M, Willeitner AE, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. Lancet 1998;352:1271-1277.
- Hatzidaki E, Gourgoutis D, Manoura A, et al. Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome. Acta Obstet Gynecol Scand 2005;84:632-638.
- Gonzales BE, Mercado CK, Johnson L, et al. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile. J Perinat Med 2003;31:60-68.

- Park JY, Pillinger MH. Interleukin-6 in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Bull NYU Hosp Jt Dis 2007;65(Suppl1):4-10.
- Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. Arthritis Res Ther 2006;8(Suppl2):2.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-874.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodicas correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metodología se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del kit
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
→	Volumen tras reconstitución o mezcla
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
+800 5505 6606

